

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 5 月 10 日 (10.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/36602 A1(51) 国際特許分類⁷: C07H 17/02,
A61K 31/7056, A61P 3/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/09555

(22) 国際出願日: 2001 年 10 月 31 日 (31.10.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-335851 2000 年 11 月 2 日 (02.11.2000) JP
特願2001-131264 2001 年 4 月 27 日 (27.04.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株
式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031
東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大角幸治

(OHSUMI, Koji) [JP/JP]. 梅村 俊 (UMEMURA, Takashi) [JP/JP]. 松枝裕之 (MATSUEDA, Hiroyuki) [JP/JP]. 畑中敏宏 (HATANAKA, Toshihiro) [JP/JP]. 大貫朗子 (ONUKI, Akiko) [JP/JP]. 前園克己 (MAEZONO, Katsumi) [JP/JP]. 影山陽子 (KAGEYAMA, Yoko) [JP/JP]. 近藤信雄 (KONDO, Nobuo) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).

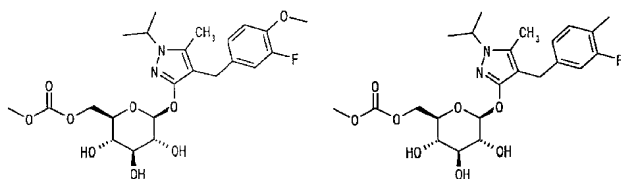
(74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

(54) Title: NOVEL PYRAZOLE DERIVATIVES AND DIABETES REMEDIES CONTAINING THE SAME

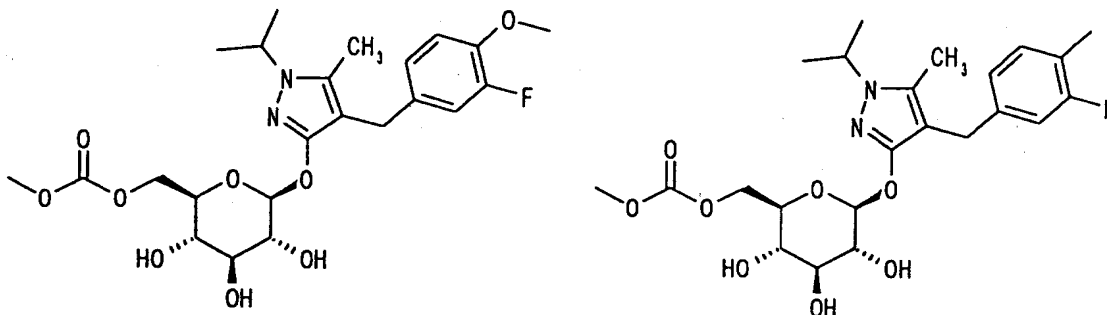
(54) 発明の名称: 新規ピラゾール誘導体及びそれらを含む糖尿病治療薬



(57) Abstract: Pyrazole-O-glycoside derivatives represented by the formulae (i) and (ii), which are useful as diabetes remedies.

(57) 要約:

本発明は、糖尿病治療薬として用いる下記式で表されるピラゾール-O-グリコシド誘導体を提供する。





(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

新規ピラゾール誘導体及びそれらを含む糖尿病治療薬

発明の背景

本発明は新規なピラゾール誘導体およびそれらの化合物を有効成分とする糖尿病治療薬に関する。

Na^+ -dependent glucose transporter(SGLT)はグルコースを輸送する膜蛋白質であり、SGLT-1, SGLT-2 が知られている。腎臓の尿細管では主に SGLT-2 が発現している。腎臓の尿細管の SGLT は原尿中のグルコースを再吸収し、取り込まれたグルコースは血流によって体内で再利用される。SGLT を阻害すれば、腎臓の尿細管でのグルコースの取り込み量が低下し、グルコースは尿から排泄される。その結果、血糖値が低下すると考えられる。今のところ、臨床で使用されている腎臓でのグルコース再吸収を阻害する薬剤はない。

発明の開示

本発明は、新規ピラゾール誘導体を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含む医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含む糖尿病の治療剤を提供することを目的とする。

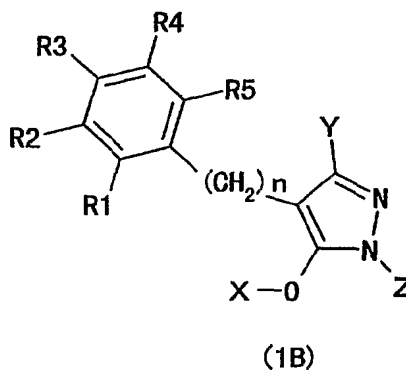
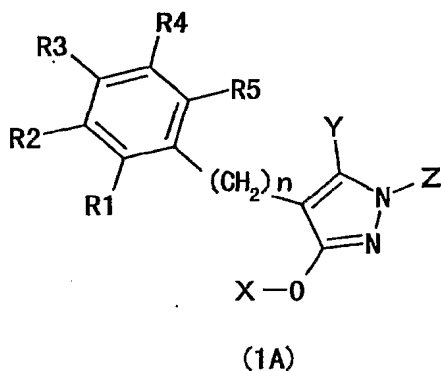
本発明は、合成が容易であり、毒性が低く、治療効果の高い糖尿病治療薬を見だし、それを医薬品として提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含む尿糖排泄剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、腎臓の尿細管でのグルコースの取り込み量を低下させるための医薬組成物を製造するための、該新規化合物の使用を提供することを目的とする。

本発明者らはピラゾール骨格にグルコース（すなわち、 β -D-グルコピラノース）又はグルクロン酸（すなわち、 β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド）が結合した誘導体（1A）又は（1B）を種々合成し、それらの尿糖排出作用を鋭意探索した結果、一般式（1A）又は（1B）で表される化合物が動物試験で顕著な尿糖排出作用を有することを見だし、本発明を完成するに至った。これらの化合物は今までに合成されておらず、全く新規なピラゾール-0-グリコシド誘導体、及びピラゾール-0-グルクロニド誘導体である。

すなわち、本発明は下記一般式（1A）又は（1B）で示されるピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



[式中、Xは β -D-グルコピラノシル基（その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）、 β -D-グルクロニル基（その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、カルボキシル基がエステル化されていてもよい）のいずれかを表し、Yは低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基のいずれかを表し、Zは水素原子、低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、アラルキル

基、フェニル基のいずれかを表し、R1～R5 は同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、パーフルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、パーフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲノ基、低級アルカノイル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基のいずれかを表し、n は 0 から 3 の整数を表す。]

本発明は、上記ピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物を提供する。

本発明は、又、上記ピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする糖尿病治療薬を提供する。

本発明は、又、上記ピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する尿糖排泄剤を提供する。

本発明は、又、腎臓の尿細管でのグルコースの取り込み量を低下させるための医薬組成物を製造するための、上記ピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩の使用を提供する。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、「低級」とは、炭素数 1 から 6、好ましくは炭素数 1～4 を意味する。アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、パーフルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、パーフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基における「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」は、直鎖でも分岐してもよい。

本明細書において、「アラルキル基」のアルキル部分は低級アルキル基である。

「アラルキル基」のアリール部分は、炭素原子で構成される炭素数 5～12 の単環または 2 環よりなる芳香族置換基である。

アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、イソプロピル基、イソブチル基、イソペンチル基等が挙げられる。パーフルオロ低級アルキル基としては、トリフルオロメチル基等が挙げられる。低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基等が挙げられる。パーフルオロ低級アルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ基等が挙げられる。低級アルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。パーフルオロ低級アルキルチオ基としては、トリフルオロメチルチオ基等が挙げられる。低級アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。低級アルカノイル基としては、アセチル基、プロピオニル基等が挙げられる。低級アルケニル基としては、ビニル基、プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基等が挙げられる。低級アルキニル基としては、エチニル基、プロピニル基等が挙げられる。アラルキル基としては、ベンジル基、ベンゼン環が1又は2以上の置換基により置換されていてもよいベンジル基、フェネチル基、ベンゼン環が1又は2以上の置換基により置換されていてもよいフェネチル基等が挙げられる。ここで、ベンジル基及びフェネチル基の置換基としては、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲノ基、ハロゲノ低級アルキル基等があげられる。ハロゲノ基としては、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

水酸基をアシル化するための基としては、アシル基、カーバメート基が挙げられ、アシル基としては、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ピバロイル基等が挙げられ、カーバメート基としては、炭酸メチル基、炭酸エチル基、炭酸プロピル基、炭酸イソプロピル基、炭酸フェニル基等が挙げられ、カルボキシル基をエステル化するための基としては、低級アルキル基が挙げられ、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。

上記一般式 (1A) 又は(1B) において、Xで表される基としての β -D-グルコピラノシル基は、その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、特に、この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、例えば、6-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル基、6-O-メトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシル基が挙げられる。

また、Xで表される基としての β -D-グルクロニル基は、その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、カルボキシル基がエステル化されていてもよく、特に、この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、又、カルボン酸が低級アルキル基でエステル化されていてもよく、例えば、6-O-メチル- β -D-グルクロニル基が挙げられる。

Xで表される基としては、特に、 β -D-グルコピラノシル基、6-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル基、6-O-メトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシル基、 β -D-グルクロニル基、6-O-メチル- β -D-グルクロニル基であるのが好ましい。更には、 β -D-グルコピラノシル基、 β -D-グルクロニル基が好ましい。特に、Xで表される基が、炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されている β -D-グルコピラノシル基であるのが好ましい。炭素数2～6のアルカノイル基又は低級アルコキシカルボニル基でアシル化されているのがより好ましい。なかでも、1つの水酸基がアシル化されているのが好ましい。とりわけ、6位の炭素原子に連結している水酸基がアシル化されているのが好ましい。具体的には、Xで表される基が、6-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル基及び6-O-メトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシル基であるのが好ましい。

Yで表される基としては、炭素数1～3の低級アルキル基又は炭素数1から6

のパーフルオロ低級アルキル基が好ましい。特に、メチル基及びトリフルオロメチル基が好ましい。

Zで表される基としては、水素原子、炭素数1から6の低級アルキル基が好ましい。水素原子、炭素数1～3の低級アルキル基、無置換であるか又はアリール部分がその4位において置換されているアラルキル基及び無置換のフェニル基もまた好ましい。更に特に、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、無置換であるか又はアリール部分がその4位において置換されているベンジル基及び無置換のフェニル基が好ましい。とりわけ、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が好ましく、特にイソプロピル基が好ましい。

R1～R5で表される基としては、炭素数1から6の低級アルキル基、炭素数1から6の低級アルキルチオ基、ハロゲノ基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基及び低級アルキニル基が好ましい。特に、メチル基、エチル基、メチルチオ基、エチルチオ基、フッ素原子、メトキシ基、ビニル基、プロペニル基、エチニル基、プロピニル基が好ましい。さらに特に、R1～R5で表される基のうちの一つ又は二つが上記の好ましい基のいずれかであり、残りの基が水素原子であるのが好ましい。この場合、少なくともR3が上記の好ましい基のいずれかであるのがより好ましい。R1～R5のうち二つが上記の好ましい基のいずれかである場合、それらの基は互いに同一でも異なっても良いが、異なっているのが好ましい。なかでも、R3が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基のいずれかであるとき、R4又はR5がフッ素原子であるのが好ましい。R1、R2、R4及びR5のいずれか一つがハロゲノ基であるか又はR1、R2、R4及びR5が全て水素原子であり、R3が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基であるのが好ましい。R1、R2、R4及びR5のいずれか一つがフッ素原子であり、R3がメチル基、エチル基、メトキシ基、ビニル基又はエ

チニル基であるのもまた好ましい。

nとしては、1の整数が特に好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルクロニル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、又、カルボニル基が低級アルキル基でエステル化されていてもよい)であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが6-アセチル- β -D-グルコピラノシル基であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが6-カルボメトキシ- β -D-グルコピラノシル基であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルクロニル基であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが

1 であり、X が 6-メチル- β -D-グルクロニル基であるのが好ましい。

又、一般式 (1A) 又は(1B) において、X が、 β -D-グルコピラノシル基 (この基は炭素数 2 から 20 のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で 1 もしくは複数の水酸基がアシル化されている) であるのが好ましい。

又、一般式 (1A) 又は(1B) において、X が、 β -D-グルコピラノシル基 (この基は低級アルコキシカルボニル基で 1 もしくは複数の水酸基がアシル化されている) であるのが好ましい。

又、一般式 (1A) 又は(1B) において、Y が炭素数 1 ~ 3 の低級アルキル基又は炭素数 1 ~ 6 のパーフルオロ低級アルキルであり、n が 1 であり、X が β -D-グルコピラノシル基 (この基は炭素数 2 から 20 のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で 1 もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい) であり、Z が水素原子、炭素数 1 ~ 3 の低級アルキル基、無置換であるか又はアリール部分がその 4 位において置換されているアラルキル基又は無置換のフェニル基であり、R1, R2, R4 及び R5 のいずれか一つがハロゲノ基であるか又は R1, R2, R4 及び R5 が全て水素原子であり、R3 が低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基であるのが好ましい。

又、一般式 (1A) 又は(1B) において、Y がメチル基であり、n が 1 であり、X が β -D-グルコピラノシル基 (この基は炭素数 2 から 20 のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で 1 もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい) であり、Z がイソプロピル基であり、R3 が低級アルキル基であり、R4 または R5 がフッ素原子であるのが好ましい。

又、一般式 (1A) 又は(1B) において、Y がメチル基であり、n が 1 であり、X が β -D-グルコピラノシル基 (この基は炭素数 2 から 20 のアルカノイル基、低級

アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Zがイソプロピル基であり、R3が低級アルコキシ基であり、R4またはR5がフッ素原子であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Zがイソプロピル基であり、R3が低級アルキニル基であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Zがイソプロピル基であり、R3が低級アルキニル基であり、R4またはR5がフッ素原子であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Zがイソプロピル基であり、R3が低級アルケニル基であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Zがイソプロピル基であり、R3が低級アルケニル基であり、R4またはR5がフッ素原子であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがメチル基あるいはトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2か

ら20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Zが水素原子、イソプロピル基、アラルキル基又はフェニル基であり、R₁, R₂, R₄, R₅のいずれか一つがフッ素原子であり、R₃がメチル基、エチル基、メトキシ基、ビニル基又はエチニル基であるのが好ましい。

また、以下に示されるいずれかの化合物またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

4-((4-メチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシド；

4-((4-エチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシド；

4-((4-プロピルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシド；

4-((4-イソプロピルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシド；

4-((4-メチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシド；

4-((4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシド；

4-((4-プロピルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシド；

4-((4-イソプロピルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシド；

4-((4-ビニルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシド；

4-((4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4-((4-メチルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4-((4-エチルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4-((4-プロピルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4-((4-イソプロピルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4-((3-メチルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4-((3-エチルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4-((3-プロピルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4-((3-イソプロピルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4'-((4'-メチルチオフェニル)メチル)-5'-トリフルオロメチル-3'-O-(6-O-カルボメトキシ- β -D-グルコピラノシル)-1H-ピラゾール；

4'-((4'-エチルフェニル)メチル)-5'-トリフルオロメチル-3'-O-(6-O-カルボメトキシ- β -D-グルコピラノシル)-1H-ピラゾール；

4'-((4'-メチルチオフェニル)メチル)-5'-トリフルオロメチル-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル- β -D-グルコピラノシル)-1H-ピラゾール；

4' - ((4' - エチルフェニル) メチル) - 5' - (トリフルオロメチル) - 3' - O - ((2,3,4,6-O-テトラアセチル- β -D-グルコピラノシル) -1H-ピラゾール) ;

4-[(4-トリフルオロメトキシフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド ;

4'-[(4'-トリフルオロメトキシフェニル)メチル] -5'-トリフルオロメチル -1H-ピラゾール-3'-O- (2,3,4,6-O-テトラアセチル) - β -D-グルコピラノシド ;

4'-[(4'-トリフルオロメトキシフェニル)メチル] -5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール -3'-O- (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピラノシド ;

4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] -1-ベンジル-5-トリフルオロメチル -1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド ;

4' - [(4 - エチルフェニル) メチル] -1' -ベンジル-5' -トリフルオロメチル -1H-ピラゾール-3' -O- (2,3,4,6-テトラアセチル) - β -D-グルコピラノシド ;

4' - [(4 - エチルフェニル) メチル] -1' -ベンジル-5' -トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3' -O- (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピラノシド ;

4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] -1- [(4 - メトキシフェニル) メチル] -5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド ;

4' - [(4 - エチルフェニル) メチル] -1' -[(4 - メトキシフェニル) メチル] -5' -トリフルオロメチル -1H-ピラゾール-3' -O- (2,3,4,6-テトラアセチル) - β -D-グルコピラノシド ;

4' - [(4 - エチルフェニル) メチル] -1' -[(4 - メトキシフェニル) メ

チル] - 5' - トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3' - O - (6-カルボ
メトキシ) - β -D-グルコピラノシド ;

4 - [(4-エチルフェニル)メチル] - 1-フェニル-5-トリフルオロメチル
- 1H-ピラゾール-3 - O - β -D-グルコピラノシド ;

4' - [(4-エチルフェニル)メチル] - 1' - フェニル-5' - トリフルオロ
メチル - 1H-ピラゾール-3' - O - (2,3,4,6-テトラアセチル) - β -D-
グルコピラノシド ;

4' - [(4-エチルフェニル)メチル] - 1' - フェニル-5' - トリフルオロ
メチル-1H-ピラゾール-3' - O - (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコ
ピラノシド ;

4' - ((3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル) - 1' - イソプロピル-5'
- メチル-1H-ピラゾール-3' - O - (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピ
ラノシド ;

4' - ((3-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル) - 1' - イソプロピル-5' -
メチル-1H-ピラゾール-3' - O - (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピラ
ノシド ;

4' - ((2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル) - 1' - イソプロピル-5'
- メチル-1H-ピラゾール-3' - O - (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピ
ラノシド ;

4' - ((2-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル) - 1' - イソプロピル-5' -
メチル-1H-ピラゾール-3' - O - (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピラ
ノシド ;

4' - ((2-フルオロ-4-エチルフェニル)メチル) - 1' - イソプロピル-5' -
メチル-1H-ピラゾール-3' - O - (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピラ
ノシド ;

4' - ((3-フルオロ-4-エチルフェニル) メチル) -1' -イソプロピル-5' -
メチル-1H-ピラゾール-3' -0- (6-カルボメトキシ) -β-D-グルコピラ
ノシド ;

4' - ((4-エチニルフェニル) メチル) -1' -イソプロピル-5' -メチル-1
H-ピラゾール-3' -0- (6-カルボメトキシ) -β-D-グルコピラノシド ;

4' - ((2-フルオロ-4-エチニルフェニル) メチル) -1' -イソプロピル-5'
-メチル-1H-ピラゾール-3' -0- (6-カルボメトキシ) -β-D-グルコピ
ラノシド ;

4' - ((3-フルオロ-4-エチニルフェニル) メチル) -1' -イソプロピル-5'
-メチル-1H-ピラゾール-3' -0- (6-カルボメトキシ) -β-D-グルコピ
ラノシド ;

4' - ((4-(1-プロピニル) フェニル) メチル) -1' -イソプロピル-5' -メ
チル-1H-ピラゾール-3' -0- (6-カルボメトキシ) -β-D-グルコピラノ
シド ;

4' - ((3-フルオロ-4-(1-プロピニル) フェニル) メチル) -1' -イソプロピ
ル-5' -メチル-1H-ピラゾール-3' -0- (6-カルボメトキシ) -β-D-
グルコピラノシド ;

4' - ((2-フルオロ-4-(1-プロピニル) フェニル) メチル) -1' -イソプロピ
ル-5' -メチル-1H-ピラゾール-3' -0- (6-カルボメトキシ) -β-D-
グルコピラノシド ;

4- ((3-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル) -1-イソプロピル-5-メチ
ル-1H-ピラゾール-3-0-β-D-グルコピラノシド ;

4- ((3-フルオロ-4-メチルフェニル) メチル) -1-イソプロピル-5-メチル
-1H-ピラゾール-3-0-β-D-グルコピラノシド ;

4- ((2-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル) -1-イソプロピル-5-メチ

ルー1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド；
 4-((2-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル)-1-イソプロピル-5-メチル
 -1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド；
 4-((2-フルオロ-4-エチルフェニル)メチル)-1-イソプロピル-5-メチル
 -1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド；
 4-((3-フルオロ-4-エチルフェニル)メチル)-1-イソプロピル-5-メチル
 -1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド；
 4-((4-エチルフェニル)メチル)-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラ
 ザール-3-0- β -D-グルコピラノシド；
 4-((2-フルオロ-4-エチルフェニル)メチル)-1-イソプロピル-5-メチ
 ル-1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド；
 4-((3-フルオロ-4-エチルフェニル)メチル)-1-イソプロピル-5-メチ
 ル-1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド；
 4-((4-(1-プロピニル)フェニル)メチル)-1-イソプロピル-5-メチル-
 1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド；
 4-((3-フルオロ-4-(1-プロピニル)フェニル)メチル)-1-イソプロピル-
 5-メチル-1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド；
 4-((2-フルオロ-4-(1-プロピニル)フェニル)メチル)-1-イソプロピル-
 5-メチル-1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド；
 4-((4-メチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-
 ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
 4-((4-エチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-
 ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
 4-((4-プロピルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-
 -ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；

- 4-((4-イソプロピルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((4-メチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((4-プロピルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((4-イソプロピルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((4-ビニルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((4-エチニルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((4-メチルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((4-エチルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((4-プロピルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((4-イソプロピルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((3-メチルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
- 4-((3-エチルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；

ラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
 4-((3-プロピルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-
 ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
 4-((3-イソプロピルチオフェニル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)-
 1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；
 メチル 4-((4-メチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)
)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノウロネート；及び
 エチル 4-((4-メチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)
)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノウロネート。

上記のうち、特に、以下に示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

4-((4-メチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-
 -ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4-((4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-
 イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド；

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-ベンジル-5-トリフルオロメ
 チル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-1'-ベンジル-5'-トリフル
 オロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グ
 ルコピラノシド；

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]
 -5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシ
 ド；

4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-1'-[(4'-メトキシフェニル)メ
 チル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボ

メトキシ) - β -D-グルコピラノシド；

4 - [(4-エチルフェニル) メチル] -1-フェニル-5-トリフルオロメチル
-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4' - [(4' - エチルフェニル) メチル] -1' -フェニル-5' -トリフルオ
ロメチル-1H-ピラゾール-3' -O- (6-カルボメトキシ) - β -D-グル
コピラノシド；

4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5-メチル -
1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4' -[(3' -フルオロ-4' -メトキシフェニル) メチル]-1'-イソプロピル-5'-メ
チル-1H-ピラゾール-3'-O- (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピラノシ
ド；

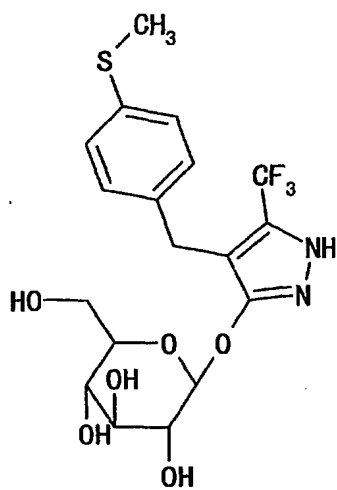
4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-1
H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；

4' - [(2-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル] -1' -イソプロピル-5' -
メチル-1H-ピラゾール-3' -O- (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピラ
ノシド；

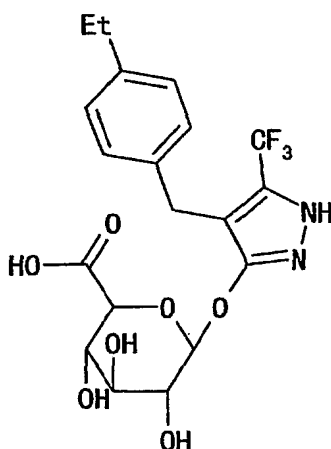
4-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-1H
-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド；及び

4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル) メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H
-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシド。

上記のうち、以下に示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩が好まし
い。



(2)



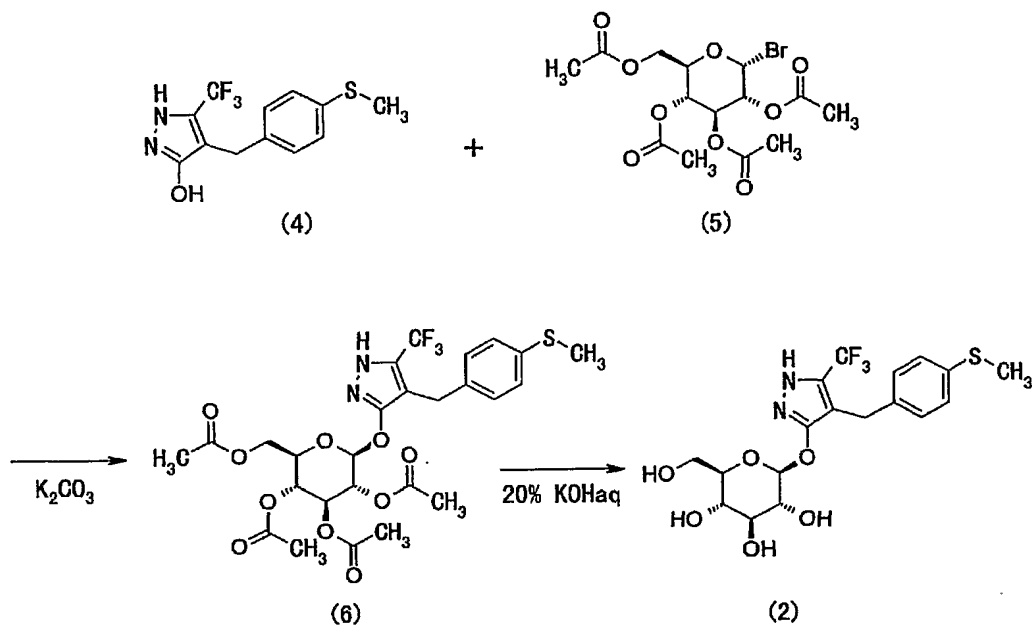
(3)

又、以下に示される化合物又はその医薬的に許容できる塩も好ましい。

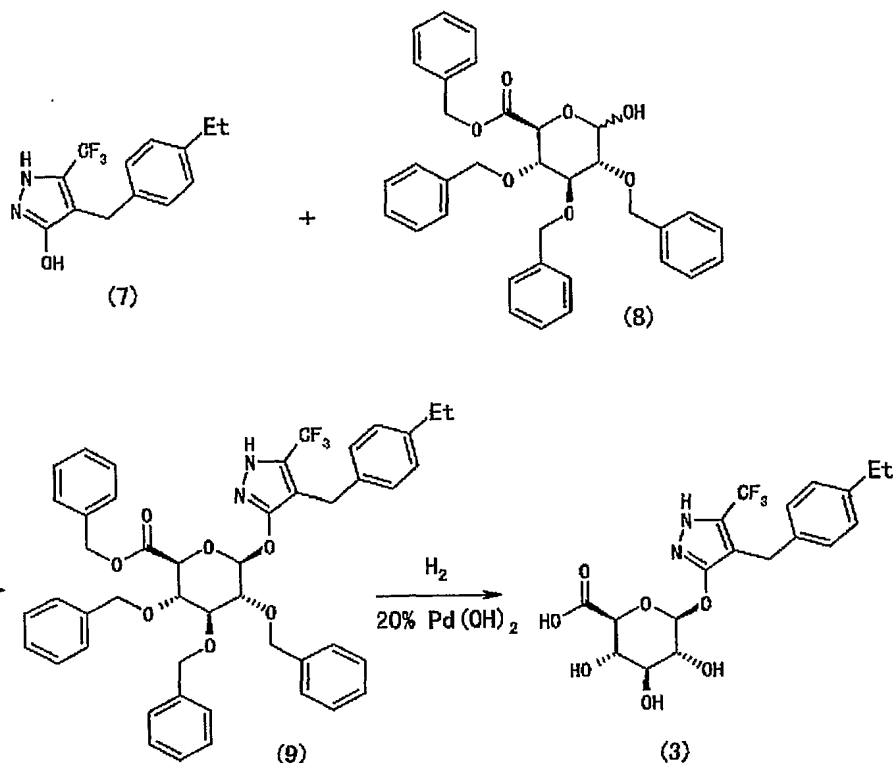
4-[(4-エチルフェニル) メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシド；及び

4-[(4-エチルフェニル) メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O- β -D-グルコピラノシド。

本発明のピラゾール誘導体 (1A) 又は (1B) の製造方法の例として、例えば、X が β -D-グルコピラノシル基若しくは β -D-グルクロニル基である場合、次に示す方法を用いることにより製造することができる。



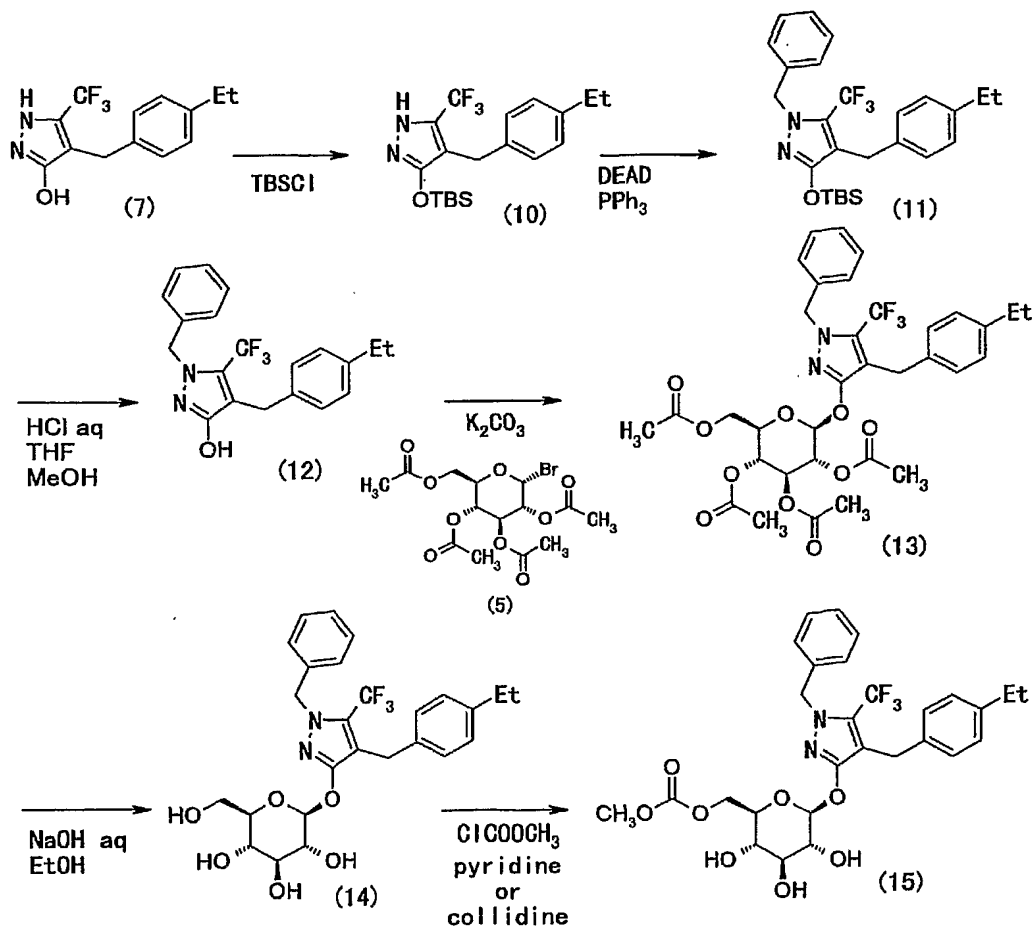
本発明の化合物 (2) で表される化合物は、例えば、1,2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-オン (4) (J. Med. Chem 1996, 39, 3920-3928 に記載の方法で調製) と 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルブロマイド (5) を炭酸カリウム存在下、クロロホルム-水中で一晩反応させて、クロマトグラフィーなどを用いて精製し、テトラ-O-アセチル中間体 (6) を得、この中間体を水酸化カリウム水溶液で脱保護することにより得ることが出来る。



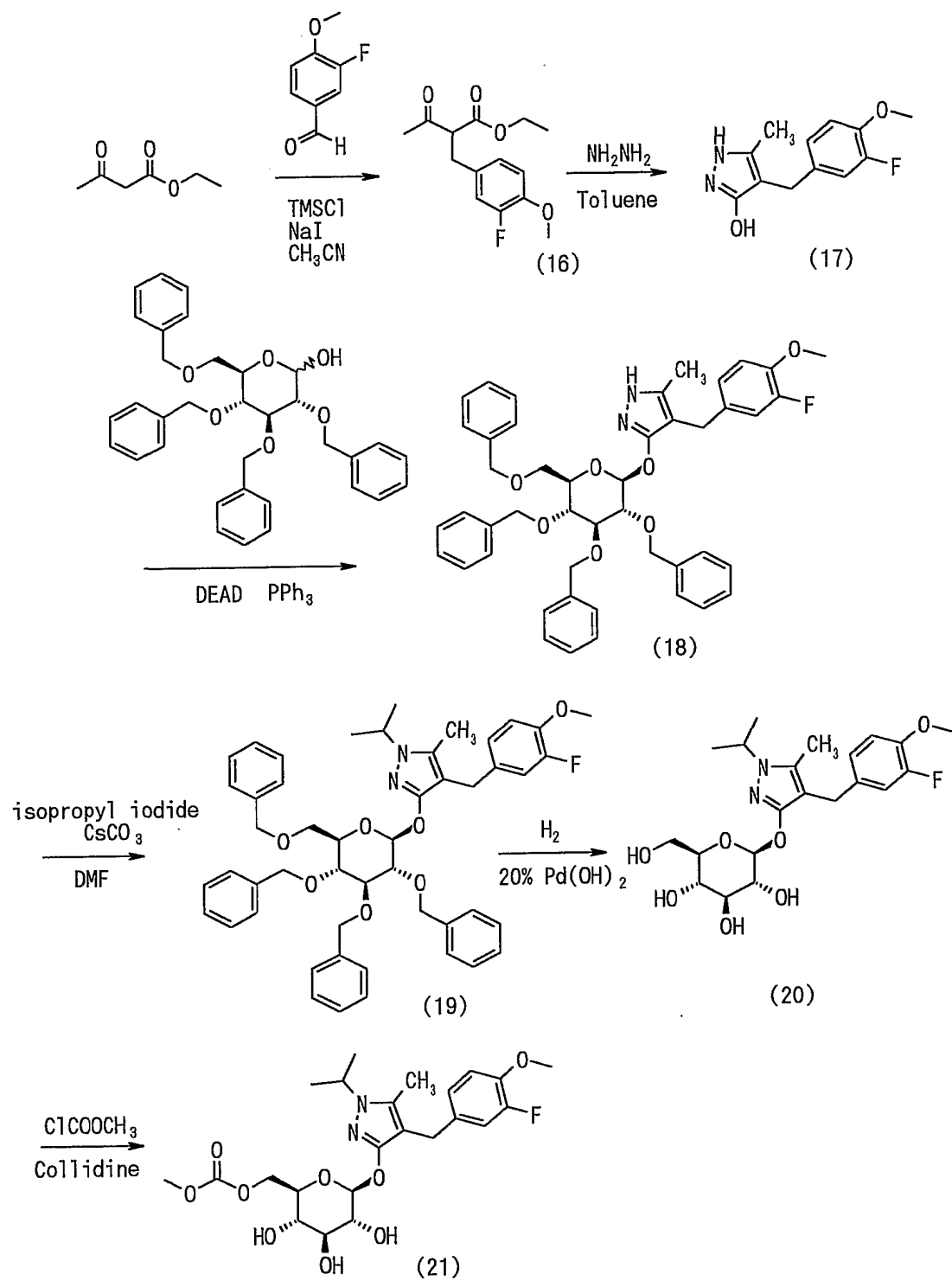
本発明の化合物 (3) で表される化合物は、例えば、1,2-ジヒドロ-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-オン (7) (J. Med. Chem 1996, 39, 3920-3928 に記載の方法で調製) と 2,3,4-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラノシドウロニックアシッド ベンジルエステル (8) をテトラヒドロフラン中、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) と 1.5 時間反応させて、クロマトグラフィーなどを用いて精製し、テトラベンジル中間体 (9) を得、この中間体を水素雰囲気下、20%Pd(OH)₂ で脱保護することにより得ることが出来る。

本発明の化合物 (15) で表される化合物は、例えば、1,2-ジヒドロ-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-

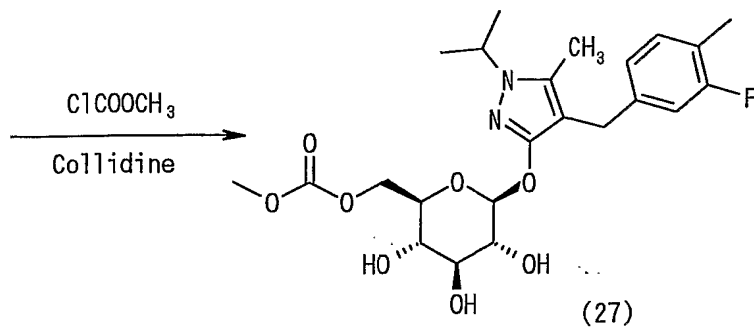
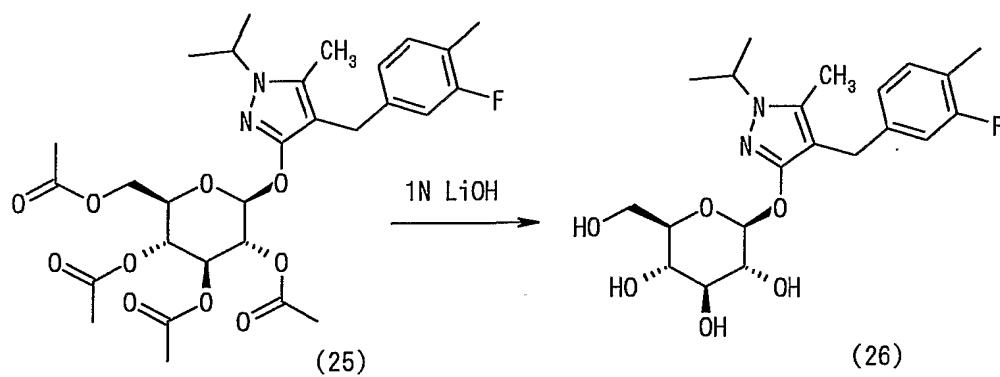
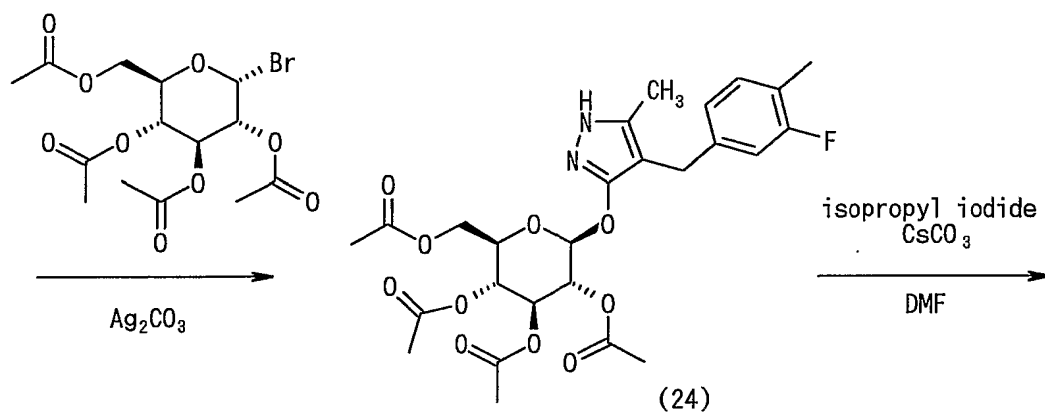
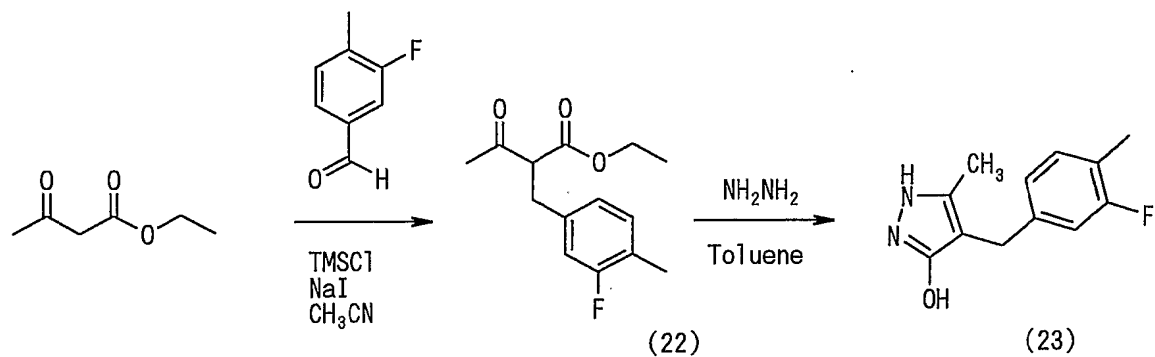
オン (7) の水酸基を *tert*-ブチルジメチルシリルクロライドで保護して(10)とし、光延反応によってベンジルアルコールとピラゾール上の窒素を反応させて(11)とすることができる。ついで、(11)の TBS 基を希塩酸で脱保護したのちに、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルブロマイド (5) と炭酸カリウム存在下、クロロホルム-水中で一晩反応させて、クロマトグラフィーなどを用いて精製し、テトラ-O-アセチル中間体 (13) を得、次いで水酸化カリウム水溶液で脱保護することにより(14)を得ることが出来る。得られた(14)の 1 級水酸基にクロロ炭酸メチルを反応させることにより(15)を得ることができる。



本発明の化合物 (21) で表される化合物は、例えば、アセト酢酸エチルと 3-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒドをアセトニトリル中、トリメチルシリルクロライド、ヨウ化ナトリウムと反応させることにより中間体(16)を得、このものをヒドラジンで閉環させることにより、1,2-ジヒドロ-4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(17)を得ることができる。次いで、光延反応によって 2,3,4,6-テトラベンジルグルコピラノースとピラゾール上の水酸基を反応させて(18)を得、続いてピラゾールの 1 位窒素を炭酸セシウム、ヨウ化イソプロピルを用いて、イソプロピル化して(19)をとすることができる。(19)のベンジル保護基を水素雰囲気下、20%Pd(OH)₂ で脱保護して(20)として、次いで(20)の 6 位水酸基にコリジン中でクロロ炭酸メチルを反応させることにより(21)を得ることができる。



本発明の化合物 (27) で表される化合物は、例えば、アセト酢酸エチルと 3-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒドをアセトニトリル中、トリメチルシリルクロライド、ヨウ化ナトリウムと反応させることにより中間体(22)を得、このものをヒドラジンで閉環させることにより、1,2-ジヒドロ-4-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(23)を得ることができる。次いで、炭酸銀によって 2,3,4,6-O-テトラアセチル- α -D-グルコピラノシルプロマイドとピラゾール上の水酸基を反応させて(24)を得、続いてピラゾールの 1 位窒素を炭酸セシウム、ヨウ化イソプロピルを用いて、イソプロピル化して(25)をとすることができる。(25)のアセチル保護基を 1N LiOH で脱保護して(26)とし、次いで (26)の 6 位水酸基にコリジン中でクロロ炭酸メチルを反応させることにより(27)を得ることができる。



上記の方法により製造した本発明のピラゾール-0-グリコシド誘導体、ピラゾール-0-グルクロニド誘導体は、常法の単離精製手段、例えば溶媒による抽出、クロマトグラフィー、結晶化によって反応混合物から容易に分離し、かつ精製することが出来る。

また、本発明化合物における水酸基は、生体内で水酸基に交換される適当な置換基により置換されていてもよい。例えば、水酸基の置換基としては、アシル基、カーバメート基が挙げられ、アシル基としては例えば、炭素数2から20のアルカノイル基、ベンゾイル基が挙げられ、カーバメート基としては例えば、低級アルコキシカルボニル基が挙げられる。特に、グルコピラノシル基の水酸基の置換基としては、低級アルコキシカルボニル基であるカーバメート基が好ましく、特にメトキシカルボニル基が好ましい。本発明化合物におけるカルボキシ基は、生体内でカルボキシ基に交換される適当な置換基により置換されていてもよい。例えば、カルボキシ基の置換基としては、低級アルキル基が挙げられ、メチル基、エチル基等が挙げられる。

本発明の一般式(1A)又は(1B)で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであればよく、例えば、式中に酸性基が存在する場合の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、シュウ酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、グルタミン酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩が挙げることができる。塩を形成する方法とし

ては、一般式(1A)又は(1B)の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

本発明の一般式(1A)又は(1B)で示される化合物にはその溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含んでいる。

本発明において、一般式(1A)または(1B)で示される化合物またはその塩を有効成分とする阻害剤は、医薬品として、特に糖尿病の治療に利用できる。

本発明において、前記ピラゾール-0-グリコシド誘導体、ピラゾール-0-グルクロニド誘導体を医薬品として、例えば糖尿病治療薬として使用する場合には、経口投与もしくは非経口投与（筋肉内、皮下、静脈内、坐薬等）により投与される。上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 10\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。

さらに、本発明のピラゾール-0-グリコシド誘導体、ピラゾール-0-グルクロニド誘導体を経口用製剤として調製する場合には賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デボー剤、またはシロップ剤などとする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロースなどが、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が、崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等が、滑沢剤

としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤または顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差しつかえない。

注射剤を調整する場合には必要により pH 調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

実施例

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例によって限定されるものではない。

実施例 1

4-((4-メチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシド の合成

工程 1

4'-((4'-メチルチオフェニル)メチル)-5'-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-β-D-グルコピラノシド の合成

1,2-ジヒドロ-4-((4-メチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-オン 519mg(1.80mmol) (J. Med. Chem 1996, 39, 3920-3928 に記載の方法で調製)、2,3,4,6-O-テトラアセチル-α-D-グルコピラノシルブロマイド 1.258g(3.06mmol)、塩化ベンジルトリ-n-ブチルアンモニウム 112mg(0.36mmol)、炭酸カリウム 1.244g(9.0mmol)に水 0.1mL 及びクロロホルム 4mL を加え、室温で 21 時間攪拌した。反応終了後、10%塩酸で pH7 に調整し、クロロホルム 5mL を加えた後、水層を除去し、有機層を飽和

重曹水 4mL、飽和食塩水 4mL の順で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20：1 (V/V)) により精製し、4'-((4'-メチルチオフェニル)メチル)-5'-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-3'-O-（2, 3, 4, 6-O-テトラアセチル）- β -D-グルコピラノシドの淡黄色油状物 870mg (1.41mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-*d*6) δ : 1.92(3H, s), 2.03(3H, s), 2.05(3H, s), 2.10(3H, s), 2.45(3H, s), 3.74(2H, s), 4.21(1H, dd, J=2.4, 12.6Hz), 4.28(1H, dd, J=4.2, 12.6Hz), 5.19-5.28(4H, m), 5.41(1H, d, J=6.3Hz), 7.09(2H, d, J=8.1Hz), 7.16(2H, d, J=8.1Hz). ESI-MS(m/z) :619[(M+H)⁺], 617[(M-H)⁻]

工程 2

4-((4-メチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド の合成

4'-((4'-メチルチオフェニル)メチル)-5'-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-3'-O-（2, 3, 4, 6-O-テトラアセチル）- β -D-グルコピラノシドの淡黄色オイル 804mg (1.30mmol)をエタノール 6mL に溶解し、50%水酸化カリウム水溶液 0.8mL を滴下し、室温で10分間攪拌した。反応終了後、10%塩酸でpH7に調整した後、24時間攪拌した。析出した結晶を濾別し、エタノール 5mL で洗浄した。母洗液を濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10：1(V/V)) により精製し、4-((4-メチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシドの白色結晶 321mg (0.71mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-*d*6) δ : 2.43(3H, s), 3.15-3.25(4H, m), 4.39(1H, dd, J=5.3, 12.0Hz), 3.67(1H, d, J=12.0), 3.75(2H, s), 4.92(1H, br-s), 5.04(1H, br-s), 5.12(1H, br-s), 7.12(2H, d, J=8.7Hz), 7.16(2H, d, J=8.7Hz). E

SI-MS(m/z):449[(M-H)⁻]

実施例 2

4-((4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル-β-D-グルコピラノシドウロニックアシッドの合成

工程 1

ベンジル 4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-5'-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3'-イル-2,3,4-O-トリベンジル-β-D-グルコピラノウロネートの合成

2,3,4-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラノシドウロニックアシッド ベンジルエステル (SIGMA) 199mg (0.359mmol)、1,2-ジヒドロ-4-((4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-オン 99mg (0.367mmol) (J. Med. Chem 1996, 39, 3920-3928 に記載の方法で調製)、トリフェニルホスフィン 109mg (0.416mmol)を乾燥 THF (安定剤不含) 0.5ml に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル 40%トルエン溶液 0.18ml (0.40mmol)を加えて 1.5 時間室温で攪拌した。反応液を直接、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン~酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:5)により精製後、減圧濃縮して、ベンジル 4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-5'-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3'-イル-2,3,4-O-トリベンジル-β-D-グルコピラノウロネートの淡黄色油状物 127mg (0.157mmol) を得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*6) δ : 1.12 (3H, t, J=7.8Hz), 2.50 (2H, q, J=7.8Hz), 3.64-3.86 (4H, m), 3.90-4.02 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.40-4.58 (3H, m), 4.65-4.82 (3H, m), 5.10 (1H, d, J=12.1Hz), 5.15(1H, d, J=12.1Hz), 5.20-5.30 (1H, br), 6.90-7.35 (24H, m)

工程 2

4-((4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル

ル-β-D-グルコピラノシドウロニックアシッドの合成

ベンジル 4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-5'-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-イル-2,3,4-O-トリベンジル-β-D-グルコピラノウロネート 122mg (0.151mmol)を酢酸エチル 4ml、メタノール 4ml に溶解し、20%-水酸化パラジウム-炭素 (50% wet、Aldrich) 204mg 存在下、常圧の水素雰囲気下で 8 時間、室温で攪拌した。20%-水酸化パラジウム-炭素を濾別し、ジクロロメタン：メタノール (4:1) 100ml で洗浄後、濾液を減圧乾固した。固体を蒸留水に懸濁させ、SepPack カラム (水：メタノール=1:0~0:1) により精製後、バス温 40℃以下で減圧乾固して、4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル-β-D-グルコピラノシドウロニックアシッドのアモルファス状白色固体 22mg (0.050mmol) を得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, q, J=7.5Hz), 3.35-3.51 (2H, m), 3.52-3.65 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 5.00-5.20 (1H, br), 7.06 (2H, d, J=8.4Hz), 7.09 (2H, d, J=8.4Hz) ESI-MS(m/z) 445[(M-H)⁺], 447[(M+H)⁺]

実施例 3

4' - [(4' - エチルフェニル) メチル] - 1' - ベンジル - 5' - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 3' - O - β - D - グルコピラノシド の合成

工程 1

4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3 - O - t - ブチルジメチルシリル - 1H - ピラゾール の合成

1,2-ジヒドロ - 4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3H - ピラゾール - 3 - オン 4.76g (17.6mmol) (J. Med. Chem 1996, 39, 3920-3928 に記載の方法で調製)、イミダゾール 1.57g (23.1mmol) をジメチルホル

ムアミド 20ml に溶かし、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド 2.98g (19.8mmol) を加えて室温で 30 分攪拌した。水 100ml を加えて、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 の混合溶媒) で 3 回抽出した。有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮し目的物 6.9g を得た。(17.9mmol, 定量的)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.21 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.59 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.74 (2H, s), 7.09 (4H, pseudo ABq) ESI-MS(m/z) 269 [(M-TBS) $^-$]

工程 2

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-ベンジル-5-トリフルオロメチル-3-O-*t*-ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾール の合成

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3-O-*t*-ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾール 0.39g (1.0mmol)、トリフェニルホスフィン 0.30g (1.1mmol)、ベンジルアルコール 0.14ml (1.4mmol)を無水テトラヒドロフラン 2.0ml に溶かし、室温で攪拌した。アゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 0.50ml(1.1mmol)をゆっくりと加えた。20 分後、濃縮してヘキサン 1ml を加え、析出した沈殿を濾別後、濃縮した。シリカゲルカラム(ヘキサン→5% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して目的物 0.40g(0.83mmol)を得た。(83%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.22 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.20 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.59 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.74 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.06 (4H, pseudo ABq), 7.11-7.33 (5H, m)

工程 3

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-ベンジル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール の合成

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-ベンジル-5-トリフルオロメチル-3-O-*t*-ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾール 0.40g(0.83mmol)をテ

トラヒドロフラン 2ml, メタノール 0.5ml に溶かした後、1M-HCl 水溶液を 1ml 加えて、室温で 7 時間攪拌した。水 5ml を加えて酢酸エチル 5ml で 3 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラム (ヘキサン→10%酢酸エチル/ヘキサン) で精製して目的物 0.27g (0.74mmol)を得た。(89%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.61 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.77 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.07–7.31 (9H, m) ESI-MS(m/z) [361 ($M+H$) $^+$], [359 ($M-H$) $^-$]

工程 4

4' – [(4 – エチルフェニル) メチル] – 1' – ベンジル – 5' – トリフルオロメチル – 1H – ピラゾール – 3' – O – (2,3,4,6 – テトラアセチル) – β – D – グルコピラノシド の合成

4 – [(4 – エチルフェニル) メチル] – 1 – ベンジル – 5 – トリフルオロメチル – 1H – ピラゾール 0.22g(0.62mmol) 2, 3, 4, 6 – O – テトラアセチル – α – D – グルコピラノシルブロマイド 0.39g(0.94mmol)、塩化ベンジルトリー n – ブチルアンモニウム 0.055g(0.18mmol)、炭酸カリウム 0.79g(5.7mmol)に水 1mL 及びクロロホルム 10mL を加え、室温で 1 晩攪拌した。塩化ベンジルトリー n – ブチルアンモニウムを 0.1g 程度追加して更に 1 晩攪拌した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 10:1) により精製し、目的物を主に含む粗精製物 0.39g を得て、次の反応に進んだ。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.015 (3H, s), 2.019 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.74 (2H, s), 3.81 (1H, ddd, $J=9.5, 4.2, 2.3$ Hz), 4.08 (1H, dd, $J=12.5, 2.3$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J=12.5, 4.2$ Hz), 5.16–5.28 (3H, m), 5.24 (2H, s), 5.58–5.63 (1H, m), 7.05 (4H, s), 7.16–7.35 (5H, m) ESI-MS(m/z) [691 ($M+H$) $^+$]

工程 5

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-ベンジル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド の合成

4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-1'-ベンジル-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラアセチル)- β -D-グルコピラノシドの粗精製物 0.28g をエタノール 5ml に溶かし、4N NaOH 水溶液 5ml を加えて室温で攪拌した。1 時間後、水 50ml を加え酢酸エチル 5ml で 5 回抽出した。濃縮後、シリカゲルカラム(ジクロロメタン \rightarrow 10%メタノール/ジクロロメタン)で精製して目的物 0.11 g を得た (0.21mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.34-3.46 (4H, m), 3.68 (1H, dd, $J=12.0, 4.7$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J=12.0, 2.1$ Hz), 3.83 (2H, s), 5.32 (2H, s), 5.34-5.37 (1H, m), 7.07 (4H, s), 7.10-7.12 (2H, m), 7.25-7.33 (3H, m)

実施例 4

4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-1'-ベンジル-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシド の合成

4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-1'-ベンジル-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O- β -D-グルコピラノシド 0.11g(0.21 mmol)をピリジン 1.5ml に溶かし、氷浴で冷却した。クロロ炭酸メチル 0.020ml(0.26mmol)を加え 0.5 時間掛けて室温に戻した。2 時間後、1 9 時間後にそれぞれクロロ炭酸メチル 0.020ml(0.26mmol)を追加し、さらに室温で 6 時間攪拌した。酢酸エチル 5ml, 1M HCl 水溶液 10ml、水 20ml を加えて、酢酸エチルで抽出した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラム (酢酸エチル) で精製して、目的物 0.059g (0.10mmol)を得た。(47%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.57 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.48–3.60 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.74 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 3.82 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 4.34 (2H, s), 5.22 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 5.23 (2H, s), 7.07 (4H, s), 7.12 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.21–7.32 (3H, m) ESI-MS(m/z) [581 ($M+H$) $^+$], [579 ($M-H$) $^-$]

実施例 5

4 – [(4 – エチルフェニル) メチル] – 1 – [(4 – メトキシフェニル) メチル] – 5 – トリフルオロメチル – 1H – ピラゾール – 3 – O – β – D – グルコピラノシド の合成

工程 1

4 – [(4 – エチルフェニル) メチル] – 1 – [(4 – メトキシフェニル) メチル] – 5 – トリフルオロメチル – 3 – O – t – ブチルジメチルシリル – 1H – ピラゾールの合成

実施例 3 工程 2 と同様に、ベンジルブロマイドの代わりに 4 – メトキシベンジルブロマイドを用いて目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.22 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.72 (2H, s), 3.78 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.07 (4H, pseudo ABq), 7.16 (2H, d, $J=8.8$ Hz)

工程 2

4 – [(4 – エチルフェニル) メチル] – 1 – [(4 – メトキシフェニル) メチル] – 5 – (トリフルオロメチル) – 1H – ピラゾールの合成

実施例 3 工程 3 と同様に、4 – [(4 – エチルフェニル) メチル] – 1 – [(4 – メトキシフェニル) メチル] – 5 – (トリフルオロメチル) – 3 – O – t – ブチルジメチルシリル – 1H – ピラゾールより目的物を得た。(82%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.60 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.77 (5H, s), 5.10 (2H, s), 6.81–6.84 (2H, m), 7.07–7.19 (6H, m)

ESI-MS(m/z) [391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$], [389 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$]

工程 3

4' – [(4' – エチルフェニル) メチル] – 1' – [(4 – メトキシフェニル) メチル] – 5' – トリフルオロメチル – 1H – ピラゾール – 3' – O – (2,3,4,6 – テトラアセチル) – β – D – グルコピラノシドの合成

実施例 3 工程 4 と同様に、4 – [(4 – エチルフェニル) メチル] – 1 – [(4 – メトキシフェニル) メチル] – 5 – (トリフルオロメチル) – 1H – ピラゾールより目的物の粗精製物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.11 (6H, s), 2.58 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.73 (2H, s), 3.75–3.84 (1H, m), 4.24–4.30 (1H, m), 5.16 (2H, s), 5.19–5.28 (3H, m), 5.56–5.60 (1H, m), 6.75 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.05 (4H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.8$ Hz)
ESI-MS(m/z) [721 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$]

工程 4

4 – [(4 – エチルフェニル) メチル] – 1 – [(4 – メトキシフェニル) メチル] – 5 – トリフルオロメチル – 1H – ピラゾール – 3 – O – β – D – グルコピラノシドの合成

実施例 3 工程 5 と同様に、4' – [(4' – エチルフェニル) メチル] – 1' – [(4 – メトキシフェニル) メチル] – 5' – トリフルオロメチル – 1H – ピラゾール – 3' – O – (2,3,4,6 – テトラアセチル) – β – D – グルコピラノシドより目的物を得た。(91% in 2 steps)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.57 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.36–3.44 (4H, m), 3.66–3.82 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.82 (2H, s),

5.24 (2H, s), 5.33–5.36 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.07 (4H, s),
7.12 (2H, d, J=8.5 Hz) ESI-MS(m/z) [553 (M+H)⁺], [551 (M-H)⁻]

実施例 6

4' – [(4' – エチルフェニル) メチル] – 1' – [(4' – メトキシフェニル) メチル] – 5' – トリフルオロメチル – 1H – ピラゾール – 3' – O – (6 – カルボメトキシ) – β – D – グルコピラノシド の合成

4 – [(4 – エチルフェニル) メチル] – 1 – [(4 – メトキシフェニル) メチル] – 5 – トリフルオロメチル – 1H – ピラゾール – 3 – O – β – D – グルコピラノシド 0.18g(0.32mmol)を 2,4,6 – コリジン 2ml に溶かし、–50°Cに冷却した。クロロ炭酸メチル 0.035ml(0.45mmol)を加え 1 時間掛けて室温まで昇温した。2 7 時間後、酢酸エチル 20ml, 1M HCl 水溶液 20ml を加えて、酢酸エチルで抽出した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラム (ヘキサン→酢酸エチル) で精製して、目的物 0.12g (0.20mmol)を得た。(62%)

¹H – NMR(300MHz, CDCl₃) δ : 1.21 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.26 (1H, d, J=2.3 Hz), 2.61 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.69 (1H, s), 2.86 (1H, s), 3.45–3.61 (4H, m), 3.73 (1H, d, J=15.2 Hz), 3.80 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.37 (1H, d, J=12.3 Hz), 4.49 (1H, dd, J=12.3, 3.0 Hz), 5.19 (2H, s), 5.20 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.10 (4H, s), 7.16 (2H, d, J=8.5 Hz)

実施例 7

4 – [(4 – エチルフェニル) メチル] – 1 – フェニル – 5 – トリフルオロメチル – 1H – ピラゾール – 3 – O – β – D – グルコピラノシド の合成

工程 1

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-フェニル-5-トリフルオロメチル-3-O-t-ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾール の合成

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3-O-t-ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾール 0.079g(0.21mmol)、フェニルボロン酸 0.049g(0.40mmol)、無水酢酸銅(II)0.057g(0.32mmol)、乾燥ジクロロメタン 5ml に溶解し、モレキュラーシーブズ 4A 粉末 0.15g、ピリジン 0.032ml(0.40mmol)を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液をシリカゲルカラム (ヘキサン→ヘキサン : ジクロロメタン = 5 : 1 ~ 3 : 1) で精製、主生成物を分取して、目的物を得た。0.074g(0.16mmol)。(80%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.27 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.61 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.84 (2H, s), 7.11 (2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.18 (2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35-7.45 (5H, m) ESI-MS(m/z) [461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$], [459 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$]

工程 2

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール の合成

実施例 3 工程 3 と同様に、4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-3-O-t-ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾールを用いて目的物を得た (95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.62 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.81 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35-7.50 (5H, m), 10.40-10.80 (1H, br-s) ESI-MS(m/z) [347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$], [345 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$]

工程 3

4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-1'-フェニル-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラアセチル)- β -D

ーグルコピラノシド の合成

実施例 3 工程 4 と同様に、4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを用いて、目的物の粗精製物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.90 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.61 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.80–3.90 (2H, s and 1H, m), 4.10–4.30 (2H, m), 5.15–5.36 (3H, m), 5.68 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.38–7.47 (5H, m)
ESI-MS(m/z) [677 ($M+H$) $^+$]

工程 4

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド の合成

実施例 3 工程 5 と同様にと同様に、4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-1'-フェニル-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラアセチル)- β -D-グルコピラノシドの粗精製物を用いて、目的物を得た。(84% in 2steps)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.60 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.15–3.35 (4H, m), 3.45–3.55 (1H, m), 3.69 (1H, dd, $J=11.4, 5.7\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.92 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 4.55 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.13 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.35 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.41 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47–7.62 (5H, m)

ESI-MS(m/z) [509 ($M+H$) $^+$], [507 ($M-H$) $^-$]

実施例 8

4' - [(4' - エチルフェニル) メチル] - 1' - フェニル - 5' - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 3' - O - (6 - カルボメトキシ) - β - D - グルコピラノシド の合成

実施例 4 と同様に、4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 1 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 3 - O - β - D - グルコピラノシドを用いて、目的物を得た。(71%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.18 (1H, br), 2.62 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.72 (1H, br), 2.89 (1H, br), 3.45-3.63 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 4.37 (1H, dd, 12.0, 1.7Hz), 4.49 (1H, dd, 12.0, 3.6Hz), 5.32 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.39-7.47 (5H, m) ESI-MS(m/z) [567 (M+H)+], [565 (M-H)-]

実施例 9

4 - [(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - O - β - D - グルコピラノシドの合成

工程 1

エチル 2-[(3-フルオロ-4-メトキシ) ベンジル]-3-オキソブチレート の合成

アセト酢酸エチル 1.69g (13.0mmol)、ヨウ化ナトリウム 9.6g (65mmol) をアセトニトリル 100ml に溶かし、0 度に冷却した。次いで、トリメチルシリルクロライド 8.2ml (65mmol) をゆっくりと加えた。10 分後、3-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド 2.0g (13.0mmol) を 3 回に分けて加えた。10 分後、室温に戻して攪拌しを続けた。6 時間後に 60 度バスに移して一晩攪拌した。反応液を冷却後、水 250ml, 酢酸エチル 250ml, 飽和食塩水 50ml を加えて、分液ろうとを用いて、酢酸エチル層を抽出した。得られた有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水で洗い、無水

硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc-Hex;1:4)で精製して、目的物 2.54g (9.5mmol)を得た。収率 73%

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 6.82-6.96 (3H, m), 4.12-4.20 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.71 (1H, t, J=7.8), 3.08 (2H, d, J=8.1), 2.20 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.2).

工程 2

1,2-ジヒドロ-4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの合成

エチル 2-[(3-フルオロ-4-メトキシ)ベンジル]-3-オキソブチレート 2.54g (9.5mmol)をトルエン 50ml に溶かし、含水ヒドラジン 0.72g (14.2mmol)を加えて、100 度で一晩攪拌した。反応液を冷却し、析出す白色固体を濾別した。真空ポンプで乾燥させて目的物 1.86g (7.9mmol)を得た。収率 83%

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.00 (1H, t, J=8.4), 6.86-6.94 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.46 (2H, s), 1.98 (3H, s). ESI-MS(m/z) : 237[(M+H)⁺], 235[(M-H)⁻].

工程 3

4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラベンジル)-β-D-グルコピラノシドの合成

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシド 2.3g (4.2 mmol)、1,2-ジヒドロ-4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン 1.0g (4.2mmol)、トリフェニルホスフィン 1.1mg (4.2mmol)を乾燥 THF (安定剤不含) 40ml に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル 40%トルエン溶液 1.9ml (4.2mmol)を加えて一晩室温で攪拌した。反応液を濃縮後、直接、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン~酢酸エチル:ヘキサン=2:3)により

精製後、減圧濃縮して目的物 2.2g (2.9mmol) を得た。収率 70%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.10-7.32 (20H, m), 6.78-6.92 (2H, m), 6.67 (1H, t, $J=8.1$), 5.51 (1H, d, $J=7.5$), 4.46-4.92 (10H, m), 3.60-3.76 (6H, m), 3.71 (3H, s), 2.07 (3H, s). ESI-MS(m/z): 759 $[(M+H)^+]$, 757 $[(M-H)^-]$.

工程 4

4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル) メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラベンジル)- β -D-グルコピラノシドの合成

4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル) メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラベンジル)- β -D-グルコピラノシド 2.2g (2.9mmol) をジメチルホルムアミド 44ml に溶かし、炭酸セシウム 9.6g (29.5mmol)、ヨウ化イソプロピル 2.5g (14.8mmol) を加えて、室温で一晩攪拌した。

水 200ml, 飽和食塩水 50ml, ジクロロメタン 300ml を加えて、分液ろうとで有機層を抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン~酢酸エチル:ヘキサン=1:3) により精製後、減圧濃縮して目的物 1.7g (2.2mmol) を得た。収率 74%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.12-7.32 (20H, m), 6.80-6.92 (2H, m), 6.68 (1H, t, $J=8.4$), 5.47 (1H, d, $J=7.2$), 4.74-4.94 (5H, m), 4.44-4.64 (5H, m), 4.24-4.32 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.60-3.72 (6H, m), 2.06 (3H, s), 1.38 (3H, t, $J=7.5$). ESI-MS(m/z): 801 $[(M+H)^+]$.

工程 5

4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシドの合成

4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル) メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラベンジル)- β -D-グルコピラノシド 1.7g (2.2mmol)をエタノール 70ml に溶かし、20%水酸化パラジウム-カーボン 1.0g を加えた。水素雰囲気下、2 時間攪拌した。反応液をフィルターセルで濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (15%メタノール:ジクロロメタン) により精製後、減圧濃縮して目的物 828mg (1.9mmol) を得た。収率 88%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-*d*6) δ : 6.92-7.04 (3H, m), 5.20 (1H, d, J=4.5), 5.11 (1H, d, J=7.2), 5.02 (1H, d, J=3.6), 4.93 (1H, d, J=4.5), 4.41 (1H, t, J=5.7), 4.28-4.40 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.56-3.66 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.08-3.24 (4H, m), 2.07 (3H, s), 1.24-1.30 (3H, m). ESI-MS(*m/z*): [441(M+H)⁺].

実施例 10

4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル) メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシドの合成

4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド 820mg (1.9mmol)をコリジン 8ml に溶かし、0 度に冷却した。10 分後、クロロ炭酸メチル 0.22ml を加えて、7 時間攪拌した。2N HCl で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、減圧濃縮して目的物 303mg (0.61mmol) を得た。収率 33%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl₃) δ : 6.80-6.92 (3H, m), 5.02 (1H, d, J=8.1), 4.40 (2H, s), 4.22-4.34 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.44-3.66 (6H, m)

, 2.08 (3H, s), 1.38 (6H, d, J=6.6) . ESI-MS(m/z) : [499(M+H)⁺].

実施例 1 1

4- [(2-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-0-β-D-グルコピラノシドの合成

工程 1

エチル 2-[(2-フルオロ-4-メトキシ) ベンジル]-3-オキソブチレート

実施例 9 工程 1 と同様にして、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド 3.0g を用いて、目的物 3.4g(12.7mmol)を得た。収率 65%

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 7.07 (1H, t, J=8.7), 6.40-6.62 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 3.79 (1H, t, J=7.8), 3.77 (3H, s), 3.04-3.18 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.21 (3H, t, J=7.2).

工程 2

1,2-ジヒドロ-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの合成

実施例 9 工程 2 と同様にして、エチル 2-[(2-フルオロ-4-メトキシ) ベンジル]-3-オキソブチレート 3.4g を用いて、目的物 2.46g (10.4mmol)を得た。収率 83 %

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 7.02 (1H, t, J=8.7), 6.72 (1H, dd, J=2.4, 12.0), 6.66 (1H, d, J=2.7, 8.4), 3.71 (3H, s), 3.47 (2H, s), 1.99 (3H, s) ESI-MS(m/z) : 237[(M+H)⁺], 235[(M-H)⁻].

工程 3

4'-[(2'-フルオロ-4'-メトキシフェニル) メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-0-(2,3,4,6-テトラベンジル)-β-D-グルコピラノシドの合成

実施例 9 工程 3 と同様にして、1,2-ジヒドロ-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフ

エニル) メチル]ー5ーメチル-3H-ピラゾールー3ーオン 1.0g (4.2mmol)を用いて、目的物 2.6g (3.46mmol) を得た。収率 82%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.12-7.32 (20H, m), 6.99 (1H, t, $J=9.0$), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 11.7$), 6.42 (1H, dd, $J=2.7, 8.4$), 5.54 (1H, d, $J=7.2$), 4.44-4.92 (8H, m), 3.60-3.76 (8H, m), 3.62 (3H, s), 2.09 (3H, s) ESI-MS (m/z): 759[(M+H) $^+$], 757[(M-H) $^-$].

工程 4

4'ー[(2'-フルオロ-4'-メトキシフェニル) メチル]ー1'-イソプロピル-5'-メチルー1H-ピラゾールー3'ー0ー(2,3,4,6-テトラベンジル)ー β -D-グルコピラノシドの合成

実施例 9 工程 4 と同様にして、4'ー[(2'-フルオロ-4'-メトキシフェニル) メチル]ー5'-メチルー1H-ピラゾールー3'ー0ー(2,3,4,6-テトラベンジル)ー β -D-グルコピラノシド 212mg (0.28mmol)を用いて、目的物 157mg (0.19mmol) を得た。収率 70%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.14-7.30 (20H, m), 6.99 (1H, t, $J=8.7$), 6.49 (1H, dd, $J=2.4, 11.7$), 6.41 (1H, dd, $J=2.4, 8.7$), 5.50 (1H, d, $J=7.5$), 4.74-4.96 (5H, m), 4.46-4.66 (5H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.60-3.74 (6H, m), 2.08 (3H, s), 1.37 (6H, t, $J=6.6$). ESI-MS(m/z): 801[(M+H) $^+$].

工程 5

4ー[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル]ー1-イソプロピル-5'-メチルー1H-ピラゾールー3ー0ー β -D-グルコピラノシドの合成

実施例 9 工程 5 と同様にして、4'ー[(2'-フルオロ-4'-メトキシフェニル) メチル]ー1'-イソプロピル-5'-メチルー1H-ピラゾールー3'ー0ー(2,3,4,6-テトラベンジル)ー β -D-グルコピラノシド 150mg (0.19mmol)を用いて、目的物 80

mg (0.18mmol) を得た。収率 97%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.09 (1H, t, $J=9.0$), 6.73 (1H, dd, $J=2.7$, 12.3), 6.66 (1H, dd, $J=2.7$, 8.7), 5.18 (1H, d, $J=4.8$), 5.11 (1H, d, $J=7.5$), 5.01 (1H, d, $J=4.2$), 4.91 (1H, d, $J=4.2$), 4.42 (1H, t, $J=6.0$), 4.30-4.38 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.53 (2H, s), 3.42-3.66 (2H, m), 3.06-3.24 (4H, m), 2.07 (3H, s), 1.28 (3H, d, $J=2.7$), 1.26 (3H, d, $J=2.7$). ESI-MS(m/z): 441[(M+H) $^+$], 439[(M-H) $^-$].

実施例 1 2

4'-[(2'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシドの合成

4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド 1.1g (2.42mmol)を用いて、目的物 380mg(0.76mmol)を得た。収率 31%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.08 (1H, t, $J=8.4$), 6.52-6.62 (2H, m), 5.02 (1H, d, $J=7.8$), 4.64 (1H, brs), 4.40 (2H, d, $J=2.4$), 4.24-4.33 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.10-3.66 (6H, m), 1.38 (3H, s), 1.35 (3H, s)

実施例 1 3

4-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシドの合成

工程 1

エチル 2-[(3-フルオロ-4-メチル)ベンジル]-3-オキソブチレート

実施例 9 工程 1 と同様にして、3-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド 3.0g (2 1.7mmol)を用いて、目的物 4.5g (17.9mmol)を得た。収率 82%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.06 (1H, t, $J=8.1$), 6.78-6.88 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J=6.9$), 3.73 (1H, t, $J=7.8$), 3.10 (1H, d, $J=7.8$), 2.22 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.22 (3H, t, $J=6.9$).

工程 2

1,2-ジヒドロ-4-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの合成

実施例 9 工程 2 と同様にして、エチル 2-[(3-フルオロ-4-メチル)ベンジル]-3-オキソブチレート 2.84g (11.3mmol)を用いて、目的物 2.3g (10.5mmol)を得た。収率 93%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.11 (1H, d, $J=8.4$), 6.81-6.89 (2H, m), 3.49 (2H, s), 2.13 (3H, s), 1.98 (3H, s). ESI-MS(m/z): 221[($M+H$) $^+$]

工程 3

4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラアセチル)- β -D-グルコピラノシドの合成

2,3,4,6-O-テトラアセチル- α -D-グルコピラノシルプロマイド 2.1g (5.0mmol)、1,2-ジヒドロ-4-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン 1.1g (5.0mmol)、炭酸銀 1.38g (5mmol)を乾燥 THF (安定剤不含) 50ml に溶解し、遮光下、65 度で一晩攪拌した。反応液をフィルターセルで濾過し、ジクロロメタンを加え、水洗した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン~酢酸エチル:ヘキサン=1:3)により精製した。減圧濃縮して目的物 1.1g (2.0mmol)を得た。収率 40%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.03 (1H, t, $J=7.5$), 6.82 (1H, dd, $J=1.2, 7.8$)

, 6.74 (1H, dd, J=1.5, 10.8), 5.59 (1H, d, J=8.1), 5.16-5.30 (3H, m), 4.31 (1H, dd, J=3.9, 12.3), 4.12 (1H, ,dd, J=2.1, 12.3), 3.82-3.88 (1H, m), 3.63 (1H, d, J=15.9), 3.54 (1H, d, J=15.9), 2.20 (3H, d, J=1.5), 2.11 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.91 (3H, s). ESI-MS(m/z) : 551[(M+H)⁺], 549[(M-H)⁻].

工程 4

4' -[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル) メチル] -1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3' -0- (2,3,4,6-テトラアセチル) -β-D-グルコピラノシドの合成

4' -[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル) メチル] -5'-メチル -1H-ピラゾール-3'-0- (2,3,4,6-テトラアセチル) -β-D-グルコピラノシド 290mg (0.53mmol) をジメチルホルムアミド 6ml に溶かし、炭酸セシウム 1.7g (5.2mmol)、ヨウ化イソプロピル 447mg (2.6mmol) を加えて、室温で一晩攪拌した。

水, 飽和食塩水, ジクロロメタンを加えて、分液ろうとで有機層を抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン～酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) により精製後、減圧濃縮して目的物 165mg (0.28mmol) を得た。収率 53%

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 7.02 (1H, t, J=7.8), 6.82 (1H, d, J=7.8), 6.74 (1H, d, J=10.8), 5.79 (1H, d, J=8.1), 5.12-5.34 (3H, m), 4.18-4.32 (2H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 3.48-3.64 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.93 (3H, s). ESI-MS(m/z) : 593[M⁺].

工程 5

4-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル) メチル] -1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-0-β-D-グルコピラノシドの合成

4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラアセチル)- β -D-グルコピラノシド 56mg (0.09mmol)をメタノール0.2ml, テトラヒドロフラン0.4mlに溶かし、1N LiOH 0.38ml を0度で加えた。1時間攪拌して、水、酢酸エチルを加えて、有機層を抽出した。乾燥濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー(15%メタノール:ジクロロメタン)により精製後、減圧濃縮して目的物 34mg (0.08mmol)を得た。収率 85%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-*d*6) δ : 7.11 (1H, t, J=8.4), 5.19 (1H, d, J=4.8), 5.09 (1H, d, J=7.5), 4.99 (1H, d, J=3.9), 4.91 (1H, d, J=4.2), 4.41 (1H, t, J=5.7), 4.28-4.38 (1H, m), 3.56 (2H, m), 3.54-3.64 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.06-3.24 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.26 (3H, d, J=3.0), 1.24 (3H, d, J=3.0). ESI-MS(m/z): 425[(M+H)⁺], 423[(M-H)⁻].

実施例 14

4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシドの合成

実施例 12と同様にして、4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O- β -D-グルコピラノシド 334mg (0.787mmol)を用いて、目的物 283mg (0.59mmol)を得た。収率 75%。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-*d*6) δ : 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 1.28(3H, d, J=6.3Hz), 2.07(3H, s), 2.15(3H, s), 3.09-3.41(4H, m), 3.56(2H, s), 4.10(1H, dd, J=6.0, 11.4Hz), 4.29(1H, dd, J=1.8, 11.7Hz), 4.34(1H, m), 5.10(1H, d, J=7.8Hz), 5.13(1H, d, J=5.1Hz), 5.24(1H, d, J=5.1Hz), 5.31(1H, d, J=5.1Hz), 6.89-7.13(3H, m). ESI-MS(m/z): 483[M+H]⁺ 481[(M-H)⁻].

実施例 15

4-[(4-エチルフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール
-3-0- β -D-グルコピラノシドの合成

工程 1

エチル 2- (4-エチルベンジル) -3-オキソブチレート

実施例 9 工程 1 と同様にして、4-エチルベンズアルデヒド 3.0g を用いて、目的物 3.9 g(15.7mmol)を得た。収率 70%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 4.15 (2H, q, $J=7.2$), 3.76 (1H, t, $J=7.5$), 3.12 (2H, d, $J=8.1$), 2.60 (2H, q, $J=7.8$), 2.19 (3H, s), 1.21 (6H, t, $J=7.2$)

工程 2

1,2-ジヒドロ-4-[(4-エチルフェニル) メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの合成

実施例 9 工程 2 と同様にして、エチル 2- (4-エチルベンジル) -3-オキソブチレート 3.9g を用いて、目的物 3.1g (14.3mmol)を得た。収率 91%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.06 (4H, s), 3.49 (2H, s), 2.52 (2H, q, $J=7.8$), 1.99 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J=7.5$) ESI-MS(m/z): 217[($M+H$) $^+$], 215[($M-H$) $^-$].

工程 3

4'-[(4-エチルフェニル) メチル]-5'-メチル -1H-ピラゾール-3'-0- (2,3,4,6-テトラベンジル) - β -D-グルコピラノシドの合成

実施例 9 工程 3 と同様にして、1,2-ジヒドロ-4-[(4-エチルフェニル)) メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン 1.0g (4.6mmol)を用いて、目的物 2.3g (3.1mmol) を得た。収率 62%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.10-7.34 (20H, m), 7.07 (2H, d, $J=8.4$), 6.97 (2H, d, $J=8.4$), 5.23 (1H, d, $J=6.9$), 4.44-5.00 (8H, m), 3.56-3.80 (8H, m), 2.50 (2H, q, $J=7.5$), 2.08 (3H, s), 1.13 (3H, t, $J=7.5$): ESI-MS(m/z): 739[($M+H$) $^+$],

737[(M-H)⁻].

工程 4

4' - [(4-エチルフェニル) メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル -1H-ピラゾール-3' -O- (2,3,4,6-テトラベンジル) -β-D-グルコピラノシドの合成

実施例 9 工程 4 と同様にして、4' - [(4-エチルフェニル) メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O- (2,3,4,6-テトラベンジル) -β-D-グルコピラノシド 1.9g (2.6mmol)を用いて、目的物 1.6g (2.0mmol) を得た。収率 79%

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 7.14-7.38 (20H, m), 7.07 (2H, d, J=8.1), 6.97 (2H, d, J=8.1), 5.47 (1H, d, J=7.5), 4.20-5.00 (9H, m), 3.60-3.76 (8H, m), 2.52 (2H, q J=7.8), 2.07 (3H, s), 1.37 (6H, t, J=6.9), 1.14 (3H, t, J=8.1): 781[(M+H)⁺].

工程 5

4-[(4-エチルフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシドの合成

実施例 9 工程 5 と同様にして、4' - [(4-エチルフェニル) メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル -1H-ピラゾール-3'-O- (2,3,4,6-テトラベンジル) -β-D-グルコピラノシド 1.6g (2.0mmol)を用いて、目的物 743mg (1.8mmol) を得た。収率 87%

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*6) δ : 7.09 (2H, d, J=7.8), 7.03 (2H, d, J=7.8), 5.18 (1H, brd, J=4.5), 5.11 (1H, d, J=6.9), 4.84-5.02 (2H, m), 4.26-4.44 (3H, m), 3.40 -3.64 (3H, m), 3.04-3.26 (4H, m), 2.51 (2H, q, J=7.5), 2.06 (3H, s), 1.25 (6H, d, J=6.6), 1.14 (3H, t, J=5.7) : 421[(M+H)⁺], 419[(M-H)⁻].

実施例 1 6

4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシドの合成

実施例 10 と同様にして 4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド 702mg (1.67mmol)を用いて、目的物 570mg(1.2mmol)を得た。収率 71%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.08 (4H, s), 4.99 (1H, d, $J=7.5$), 4.24-4.48 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.44-3.68 (6H, m), 2.94-3.16 (2H, m), 2.58 (2H, q, $J=7.8$), 2.09 (3H, s), 1.36 (6H, d, $J=6.6$), 1.20 (3H, t, $J=7.8$) ESI-MS(m/z): 479[($M+H$) $^+$], 477[($M-H$) $^-$].

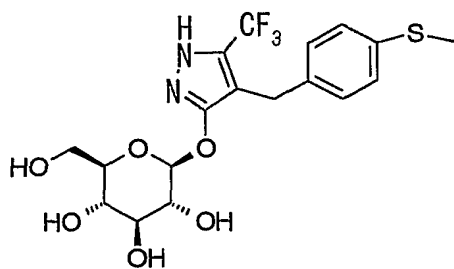
参考例 1 (W001/16147 の実施例 35)

4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシドの合成

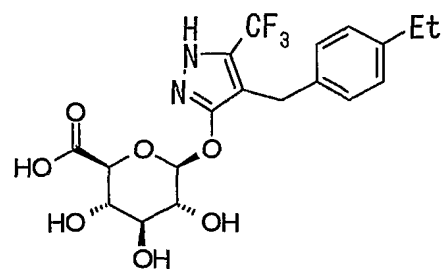
実施例 9 に記載の方法によって合成した。収量 253mg

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.07 (1H, d, $J=8.4$), 6.75 (1H, d, $J=8.4$), 5.12-5.20 (2H, m), 5.00 (1H, d, $J=3.9$), 4.92 (1H, d, $J=3.9$), 4.42-4.56 (2H, m), 3.58-3.68 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.42-3.54 (1H, m), 3.06-3.24 (4H, m), 2.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J=6.3$) ESI-MS(m/z): 409[($M+H$) $^+$], 407[($M-H$) $^-$].

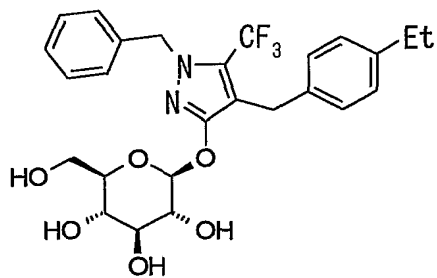
実施例 1 - 16 及び参考例 1 の化合物の構造を下記に示す。



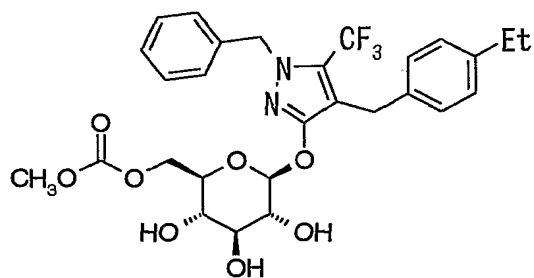
実施例 1 の化合物



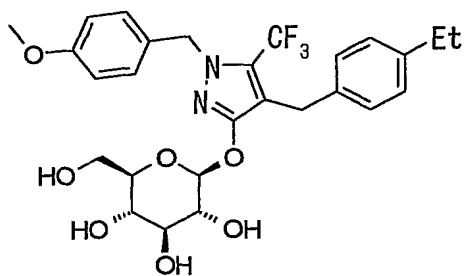
実施例 2 の化合物



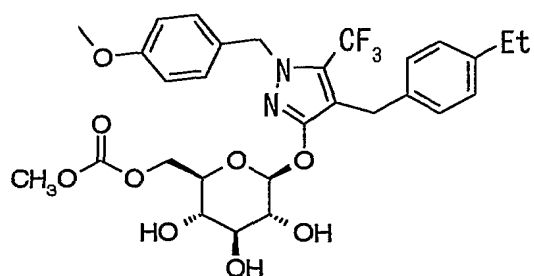
実施例 3 の化合物



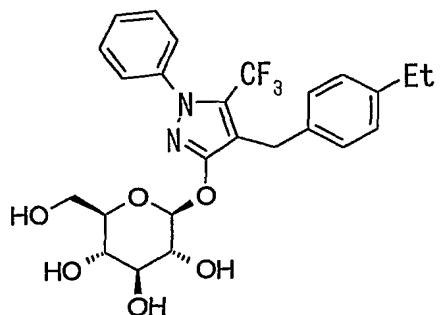
実施例 4 の化合物



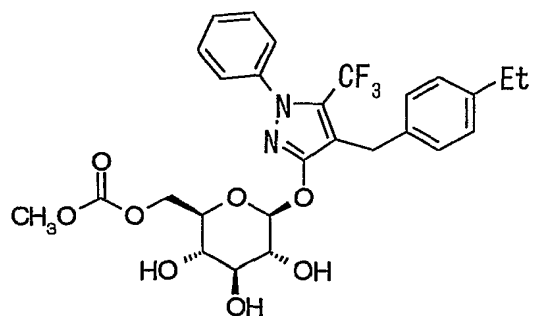
実施例 5 の化合物



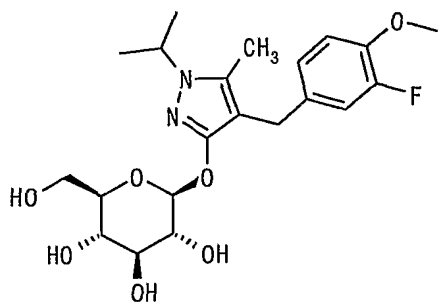
実施例 6 の化合物



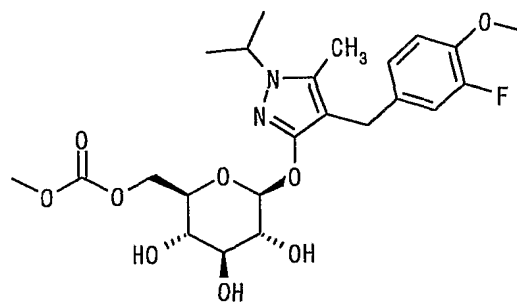
実施例 7 の化合物



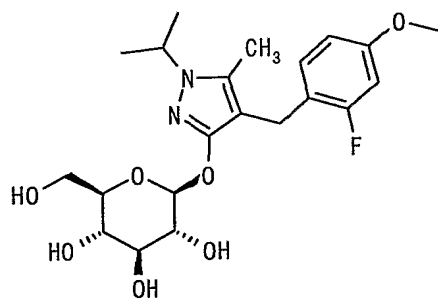
実施例 8 の化合物



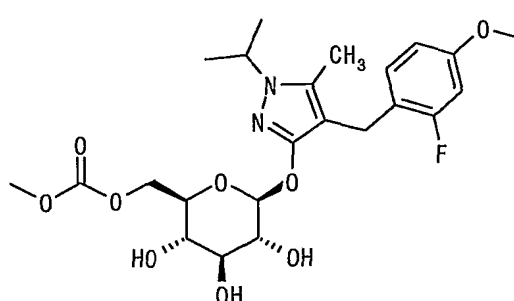
実施例 9 の化合物



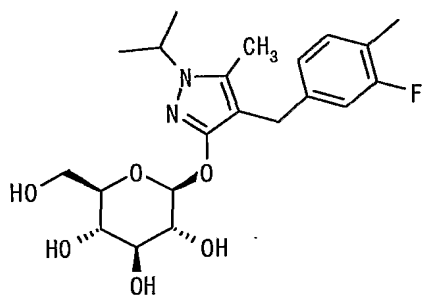
実施例 10 の化合物



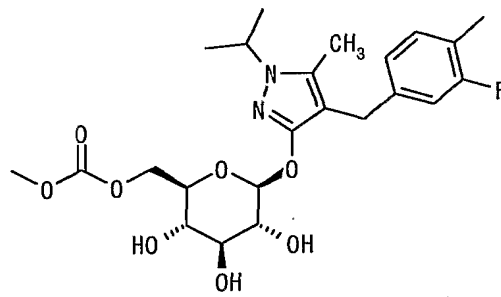
実施例 11 の化合物



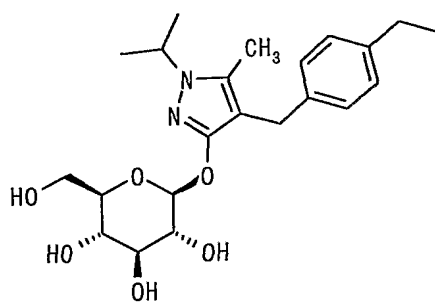
実施例 12 の化合物



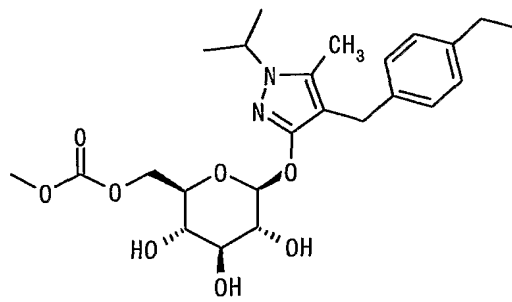
実施例 13 の化合物



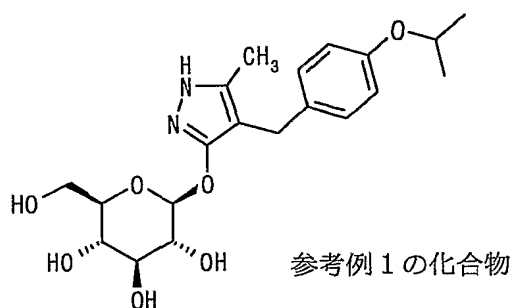
実施例 14 の化合物



実施例 15 の化合物



実施例 16 の化合物



実施例 1 7

糖取り込み阻害作用の評価

被試験化合物を 100mM Mannitol-10mM HEPES/Tris (pH7.4) に溶かして種々の濃度の溶液を調製した。

ラット腎臓より腎刷子縁膜を調製し、被試験化合物の溶液を添加して 37 度で 30 分間インキュベートした。次いで ^{14}C -D-グルコースを添加して 1 分間インキュベートした。1mM のフロリジンを含む溶液で糖取り込み反応を停止させ、腎刷子縁膜内に取り込まれた ^{14}C -D-グルコースの ^{14}C の比活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。阻害強度はナトリウムに依存しない糖取り込み量を対照群及び検体群の糖取り込み量から減じて算出した。結果を表 1 に示す。

表 1

試験化合物	阻害強度 (被試験化合物の濃度)
実施例 1 の化合物	84% (10 μM)
実施例 2 の化合物	30% (100 μM)

実施例 1 8

ラット尿糖排出作用の評価

5 週齢の雄性 Wistar ラット (日本チャールスリバー株式会社より購入) を約一週間代謝ケージで予備飼育した後に実験に用いた。被験化合物をオリーブオイル

に懸濁して、ラットの体重 1 kg あたり 5ml の投与量となるように 20mg/ml 溶液を作製した。

ラットを 4 時間絶食後、午前 11 時に被験化合物をラットに経口投与した。投与直後から投与 24 時間後までの尿を採集し、尿量を測定後、グルコースオキシダーゼ法にて尿中グルコース濃度を測定して一日あたり、個体あたりの尿へのグルコース排泄量を計算した。結果を表 2 に示す。

表 2

	投与量	尿糖排泄量(mg)
実施例 4 の化合物	1 0 0 m g / k g	2 7
実施例 6 の化合物	1 0 0 m g / k g	5 9
実施例 8 の化合物	1 0 0 m g / k g	4 . 1
実施例 1 0 の化合物	1 0 0 m g / k g	7 3 4
実施例 1 4 の化合物	1 0 0 m g / k g	9 1 8
実施例 1 6 の化合物	1 0 0 m g / k g	5 9 8
	3 0 m g / k g	2 9 4
	1 0 m g / k g	2 6 3
	3 m g / k g	2 8
参考例 1 の化合物	1 0 0 m g / k g	1 4

上記から明らかなのごとく新規ピラゾール誘導体は優れた糖取り込み阻害活性ならびに尿糖排泄作用を示した。

特に、グルコピラノシル基の水酸基の置換基が、低級アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基である化合物はいわゆるプロドラッグとして作用し、本発明において経口投与において優れた尿糖排泄作用を示すことを我々は見いだした。

中でも特に、一般式(1A)において、R1、R2、R4 及び R5 のいずれかにフッ素原子を有する化合物に特に優れた尿糖排泄作用を示すことを我々は見いだした。これは実施例 10 や実施例 14 に示す通りである。

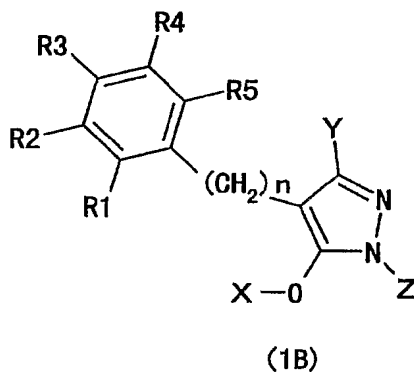
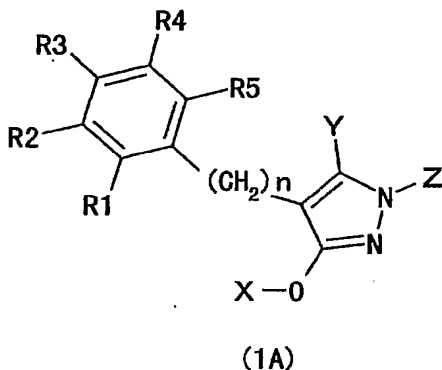
また、実施例 16 の化合物についても、特に優れた尿糖排泄作用を示すことを我々は見いだした。実施例 16 の化合物は優れた尿糖排泄作用を示し、例えば経口投与で 30mg/kg 以下の低用量においても優れた尿糖排泄作用を示す化合物であり、かつ W001/16147 には具体的に記載されていない化合物である。

なお、W001/16147 の実施例 35(本件明細書の参考例 1)に比べ、本発明の実施例 10、14 及び 16 の化合物等は、尿糖排泄作用において非常に優れていることが表 2 から分かる。

以上のごとく、本発明の新規ピラゾール誘導体は優れた抗糖尿病作用を示し、医薬産業上、極めて有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (1A) 又は(1B) で表されるピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



[式中、Xは β -D-グルコピラノシル基（その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）、 β -D-グルクロニル基（その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、カルボキシル基がエステル化されていてもよい）のいずれかを表し、Yは低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基のいずれかを表し、Zは水素原子、低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、アラルキル基、フェニル基のいずれかを表し、R1～R5は同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、パーフルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、パーフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲノ基、低級アルカノイル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基のいずれかを表し、nは0から3の整数を表す。]

2. 一般式 (1A) 又は(1B) において、Yがトリフルオロメチル基である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

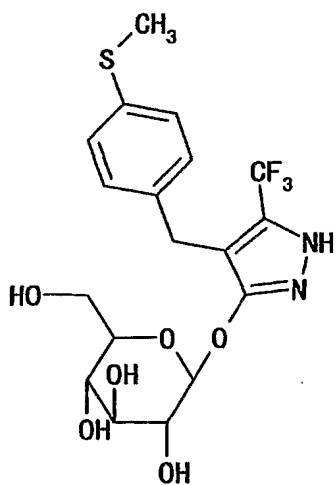
3. 一般式 (1A) 又は(1B) において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが

1である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

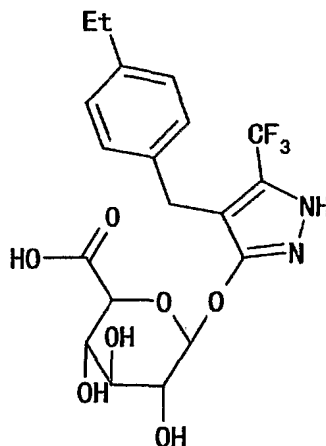
4. 一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

5. 一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルクロニル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、又、カルボキシ基が低級アルキル基でエステル化されていてもよい)である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

6. 請求項1記載の化合物のうち、以下に示されるいずれかの化合物またはその医薬的に許容しうる塩。



(2)



(3)

7. 一般式 (1A) 又は(1B) において、Xが、 β -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されている）である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

8. 一般式 (1A) 又は(1B) において、Xが、 β -D-グルコピラノシル基（この基は低級アルコキシカルボニル基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されている）である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

9. 一般式 (1A) 又は(1B) において、Yが炭素数1～3の低級アルキル基又は炭素数1～6のパーフルオロ低級アルキルであり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であり、Zが水素原子、炭素数1～3の低級アルキル基、無置換であるか又はアリール部分がその4位において置換されているアラルキル基又は無置換のフェニル基であり、R1,R2,R4及びR5のいずれか一つがハロゲン基であるか又はR1,R2,R4及びR5が全て水素原子であり、R3が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

10. 一般式 (1A) 又は(1B) において、Yがメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であり、Zがイソプロピル基であり、R3が低級アルキル基であり、R4またはR5がフッ素原子である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

11. 一般式 (1A) 又は(1B) において、Yがメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級

アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Zがイソプロピル基であり、R3が低級アルコキシ基であり、R4またはR5がフッ素原子である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

12. 一般式(1A)又は(1B)において、Yがメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Zがイソプロピル基であり、R3が低級アルキニル基である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

13. 一般式(1A)又は(1B)において、Yがメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Zがイソプロピル基であり、R3が低級アルキニル基であり、R4またはR5がフッ素原子である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

14. 一般式(1A)又は(1B)において、Yがメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Zがイソプロピル基であり、R3が低級アルケニル基である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

15. 一般式(1A)又は(1B)において、Yがメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の

水酸基がアシル化されていてもよい) であり、Z がイソプロピル基であり、R₃ が低級アルケニル基であり、R₄ または R₅ がフッ素原子である請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

16. 一般式 (1A) 又は (1B) において、Y がメチル基あるいはトリフルオロメチル基であり、n が 1 であり、X が β -D-グルコピラノシル基 (この基は炭素数 2 から 20 のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で 1 もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい) であり、Z が水素原子、イソプロピル基、アラルキル基又はフェニル基であり、R₁, R₂, R₄, R₅ のいずれか一つがフッ素原子であり、R₃ がメチル基、エチル基、メトキシ基、ビニル基又はエチニル基である請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

17. 以下からなる群から選ばれる請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

4-((4-メチルチオフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド;

4-((4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル- β -D-グルコピラノシドウロニックアシッド;

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-ベンジル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド;

4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-1'-ベンジル-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシド;

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド;

4' - [(4-エチルフェニル) メチル] - 1' - [(4' - メトキシフェニル) メチル] - 5' - トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3' - O - (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピラノシド ;

4 - [(4-エチルフェニル) メチル] - 1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3 - O - β -D-グルコピラノシド ;

4' - [(4' - エチルフェニル) メチル] - 1' - フェニル-5' - トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3' - O - (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピラノシド ;

4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド ;

4' - [(3' -フルオロ-4' -メトキシフェニル) メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O- (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピラノシド ;

4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド ;

4' - [(2-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル] - 1' - イソプロピル-5' - メチル-1H-ピラゾール-3' - O - (6-カルボメトキシ) - β -D-グルコピラノシド ;

4-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド ; 及び

4' - [(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル) メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシド。

18. 以下からなる群から選ばれる請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

4-[(4-エチルフェニル) メチル]-1-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾー

ル-3-O- β -D-グルコピラノシド；及び

4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシド。

19．請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物。

20．請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する糖尿病治療薬。

21．請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する尿糖排泄剤。

22．腎臓の尿細管でのグルコースの取り込み量を低下させるための医薬組成物を製造するための、請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09555

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN) , CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5264451 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) , 23 November, 1993 (23.11.1993) & US 5274111 A	1-22
A	KENNETH L.KEES, et al., New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substituted benzyl) (trifluoromethyl)pyrazoles and pyrazolones, J. Med. Chem., 1996, Vol. 39, No. 20, pp.3920-3928	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 January, 2002 (21.01.02)

Date of mailing of the international search report
29 January, 2002 (29.01.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5264451 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 1993. 11. 23 & US 5274111 A	1-22
A	KENNETH L. KEES, et al., New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substituted benzyl) (trifluoromethyl) pyrazoles and pyrazolones, J. Med. Chem., 1996, Vol. 39, No. 20, p. 3920-3928	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.01.02

国際調査報告の発送日

29.01.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492